

# Antidijabetički lijekovi

IVANA PERKOVIĆ, BRANKA ZORC

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku kemiju, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

## UVOD

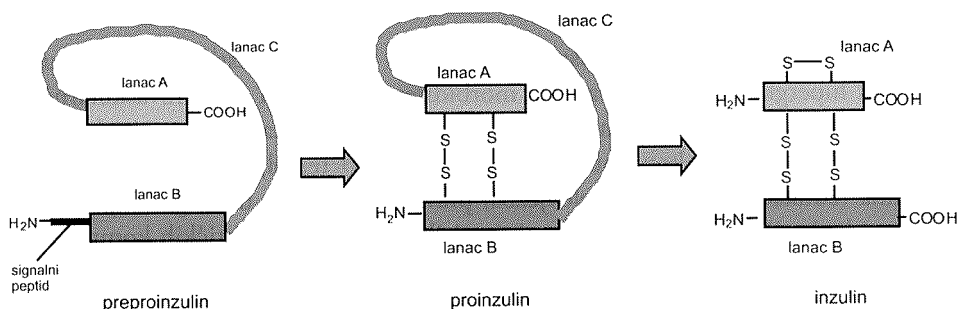
Antidijabetički lijekovi koriste se u liječenju šećerne bolesti. Usmjereni su na kontrolu hiperglikemije i sprečavanje morbiditeta povezanih s mikrovaskularnim i makrovaskularnim dijabetičkim komplikacijama. Pravodobna dijagnoza i održavanje euglikemije (normalne koncentracije glukoze u krvi) temeljnim nefarmakološkim mjerama (edukacija oboljelih, tjelovježba, pravilna prehrana) uz odgovarajuću terapiju antidijabetičkim lijekovima smanjuju rizik od pojave dijabetičkih komplikacija kao što su retinopatija, nefropatija i ulceracija stopala (1). Šećerna bolest je skupina metaboličkih bolesti koje karakterizira hiperglikemija uzrokovana neadekvatnim izlučivanjem inzulina (tip 1) sa ili bez istodobnog smanjenja aktivnosti hormona na pripadajućem receptoru (tip 2) (1). O zastupljenosti ove bolesti u Republici Hrvatskoj govori podatak Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) da je 2013. bilo 241 990 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti (2). Dodatni problem je činjenica da gotovo 50 % bolesnika nije otkriveno tako da se ukupan broj oboljelih procjenjuje na preko 400 000. Osim toga, oboljeli s dijagnozom često ne dostižu ciljeve liječenja što je velik rizik za daljnji razvoj kroničnih komplikacija bolesti. Kronične komplikacije smanjuju kvalitetu života oboljelih i čine velik teret za zdravstvo (3).

## Lijekovi za liječenje šećerne bolesti

Liječenje šećerne bolesti tipa 1 podrazumijeva inzulinsku terapiju. Danas je oboljelima dostupan velik broj različitih inzulina i inzulinskih analoga kratkog, srednje dugog i dugog djelovanja koji omogućuju bolju kontrolu bolesti. Inzulinski pripravci kratkog djelovanja primjenjuju se prije svakog obroka i rješavaju postprandijalnu hiperglikemiju, a pripravci srednje dugog i dugog djelovanja primjenjuju se 1–2 puta dnevno i osiguravaju bazalne potrebe za inzulinom. Najvažnija nuspojava inzulina je hipoglikemija. No, primjena inzulinskih analoga koji imaju poboljšani farmakokinetički profil u odnosu na sam inzulin, smanjila je rizik od hipoglikemije. Šećerna bolest tipa 2 liječi se oralnim antidijabeticima. S obzirom da je kod velikog broja oboljelih prisutna pretilost, uz primjenu lijekova nužna je i promjena životnih navika, što podrazumijeva smanjenje tjelesne mase, pravilnu prehranu i tjelovježbu (1, 3).

## Inzulin i analozi inzulina

Inzulin je glavni hormon u metabolizmu ugljikohidrata. Osim toga, on ima ulogu i u metabolizmu lipida i proteina. Molekula inzulina sastoji se od dva polipeptidna lanca povezana s dvije disulfidne veze. Lanac A ima 21 aminokiselinu, a lanac B 30. Treća disulfidna veza nalazi se u lancu A. Inzulin se sintetizira u  $\beta$ -stanicama gušterače iz preproinzulina, preko proinzulina (slika 1.). Veže se na inzulinske receptore u ciljnom tkivu (jetra, mišići i adipociti). Vezanje inzulina na receptore aktivira niz unutarstaničnih kaskadnih reakcija koje u konačnici dovode do translokacije GLUT4 transportnih proteina za glukozu na površinu stanice, što omogućuje unos glukoze iz krvotoka u stanicu (1).



Slika 1. Shematski prikaz nastajanja inzulina iz preproinzulina

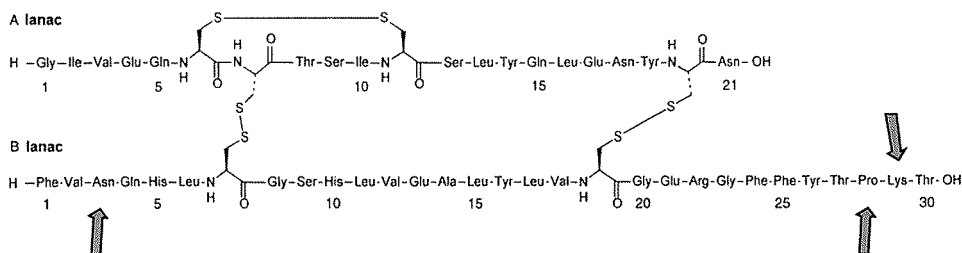
Prvi inzulinski pripravci bili su životinjskog podrijetla (goveđi i svinjski). Počeli su se koristiti 1922. godine. Najvažniji nedostatak tih pripravaka je razvoj imunološke reakcije. Danas se u terapiji pretežno koriste humani inzulin i inzulinski analozi (peptidomimeti) dobiveni rekombinantnom DNA tehnologijom. Humani ili modificirani humani gen za proinzulin inkorporira se u stanicu *Escherichia coli* ili kvasca, koji proizvode proinzulin. Iz nastalog proinzulina dobiva se inzulin u enzimski kataliziranoj reakciji (1, 4).

## Humani inzulin

U Hrvatskoj je dostupno nekoliko tipova humanog inzulina. Razlikuju se po farmakokinetičkom profilu: prvenstveno u brzini i duljini djelovanja. Za osiguravanje bazalnih potreba za inzulinom primjenjuje se humani inzulin srednje dugog djelovanja (NPH, izofan). Taj je pripravak dobiven vezanjem inzulina za protamin koji stabilizira inzulin te se on nakon supkutane primjene polagano otpušta. Kratica NPH označava *Neutral Protamin Hagedorn* po znanstveniku Hagedornu koji je otkrio da protamin stabilizira inzulin. Daje se 1–2 puta dnevno. Humani topljivi inzulin kratkog djelovanja daje se 30–60 minuta prije obroka. Na taj se način sprječava pojava postprandijalne hiperglikemije. Predmiješani inzulin predstavlja fiksnu kombinaciju topljivog i inzulina produljenog djelovanja (1, 4).

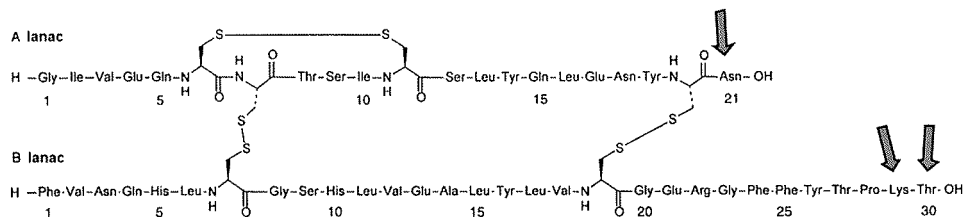
## Analozi inzulina

U Hrvatskoj se primjenjuje nekoliko analoga inzulina (peptidomimetika). Analози inzulina kratkog djelovanja imaju povoljniji farmakokinetički profil od humanog topljivog inzulina kratkog djelovanja što omogućuje brži početak djelovanja i kraće djelovanje. Primjenjuju se neposredno prije jela. Razlikuju se od humanog inzulina u nekoliko aminokiselina u lancu B (lispro, aspart, glulizin, slika 2.).



**Slika 2.** Mjesta modifikacije molekule inzulina koje daju analoge kratkog djelovanja

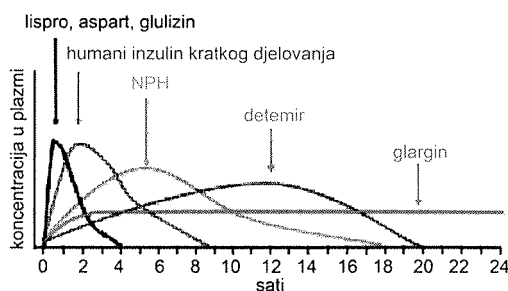
Analozi inzulina dugog djelovanja (slika 3.) djeluju dulje, imaju polaganiji početak djelovanja i manje vršne koncentracije od izofana, a primjenjuju se 1–2 puta dnevno. Tu spadaju glargin i detemir. Glargin se razlikuje od humanog inzulina u nekoliko aminokiselina u lancu A i B. Detemir je dobiven delecijom treonina u položaju B30 i *N*-acilacijom B29 lizina s miristinskom kiselinom. Ta preinaka omogućuje vezanje detemira za albumin i polagano otpuštanje. Degludek je najnoviji analog inzulina, prvi iz kategorije analozi inzulina ultradugog djelovanja (slika 3.), a dobiven je delecijom treonina u položaju B30 i vezanjem 16-lančane masne kiseline preko amidne veze na B29 lizin i L- $\gamma$ -glutaminskog ostatka. Te promjene dovode do stvaranja topljivih multiheksamera na mjestu injektiranja što dovodi do sporog otpuštanja pa ovaj inzulinski analog djeluje dulje od glargina i detemira (42 sata). Glavna prednost u odnosu na glargin i detemir je fleksibilnost u primjeni – primjenjuje se jednom dnevno u bilo koje doba dana. U Hrvatskoj još nije registriran. Usporedba djelovanja humanih inzulina i analoga inzulina prikazana je na slici 4. (5) i tablici 1.



**Slika 3.** Mjesta modifikacije molekule inzulina koje daju analoge dugog i ultradugog djelovanja

**Tablica 1.** Podaci o djelovanju humanih inzulina i nekih analoga (4)

Inzulin	Početak djelovanja (h)	Vrijeme postizanja vršne koncentracije (h)	Duljina djelovanja (h)
Humani topljivi inzulin kratkog djelovanja	0,5 do 1	ovisi o formulaciji	8–12
Inzulin izofan (suspenzija)	1–1,5	4–12	24
Glulizin	0,25	0,5–1,5	1–2,5
Lispro	0,25	0,5–1,5	2–5
Glargin	1,1	polagano otpuštanje, bez izražene vršne koncentracije	24+
Detemir	0,8–2	polagano otpuštanje, bez izražene vršne koncentracije	24
Lispro protamin	0,25	miješano	do 24



**Slika 4.** Idealizirani prikaz usporedbe djelovanja različitih preparata inzulina

## Oralni antidijabetici

Oralni antidijabetici su lijekovi koji se koriste u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Liječenje tim lijekovima se uvodi ako se dijetom i tjelovježbom (temeljno liječenje) ne postiže zadovoljavajuća regulacija koncentracije glukoze u krvi. Djeluju različitim mehanizmima te je stoga moguća i njihova međusobna kombinacija kao i kombinacija s inzulinom radi što bolje regulacije bolesti (1, 3, 6). Prema mehanizmu djelovanja i kemijskoj strukturi dijele se na sljedeće skupine: sekretagogi inzulina (sulfoniluree i meglitinidi), bigvanidi, tiazolidindioni (PPAR agonisti), inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, mimetici inkretina, inhibitori dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4) i inhibitori natrij-glukoza prijenosnog proteina (SGLT2) (6).

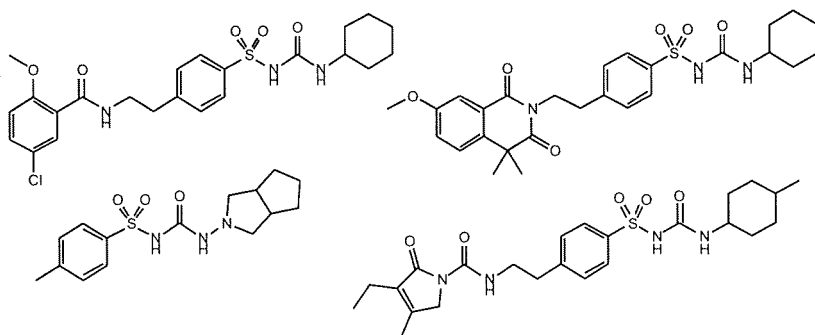
## Sulfoniluree

Sulfoniluree su najstarija skupina oralnih antidijabetika. Njihov je razvoj započeo 1942., nakon otkrića sulfonamida kao antimikrobnih lijekova. Ubrzo nakon uvođenja sulfonamida u terapiju infektivnih bolesti pokazalo se da su pacijenti često



patili od teških nuspojava (vrtoglavice, nesvjestica, a zabilježeno je i nekoliko smrtnih slučajeva). Kada su ti učinci povezani s hipoglikemijom, otkriven je potencijal sulfonamida u liječenju dijabetesa. Prvi lijek iz ove skupine bio je karbutamid koji je brzo povučen iz upotrebe zbog teških nuspojava. Strategija razvoja novih lijekova usmjerena na pojačanje nuspojava i gašenje primarnog djelovanja naziva se selektivna optimizacija nuspojava (*selective optimisation of side effects*). Primjenom takve strategije razvili su se mnogi lijekovi koji se koriste u suvremenoj terapiji (7).

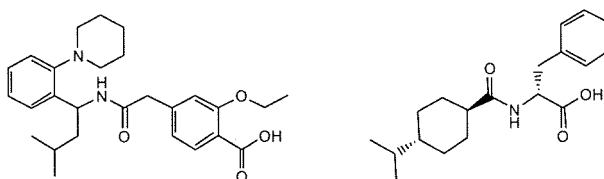
Sulfoniluree su sekretogogi inzulina. Vežu se na receptore SUR1 na membrani  $\beta$ -stanica gušterače što dovodi do sekrecije inzulina. Djeluju u bolesnika kod kojih je još održana funkcija  $\beta$ -stanica i mogućnost sekrecije inzulina. Ti lijekovi potiču pojačano izlučivanje inzulina i kod niskih koncentracija glukoze u krvi, što ima za posljedicu hipoglikemiju, koja može dovesti do pojačanog apetita i povećanja tjelesne mase. Zbog toga antidijabetici iz skupine sulfonilurea nisu preporučljivi za pretile pacijente. U Hrvatskoj je registrirano četiri lijeka iz ove skupine: glibenklamid, glikvidon, gliklazid i glimepirid (1, 6) (slika 5.).



**Slika 5.** Glibenklamid, glikvidon, gliklazid i glimepirid

## Meglitinidi

Meglitinidi djeluju istim mehanizmom kao i sulfoniluree: vežu se na SUR1 receptore i stimuliraju izlučivanje inzulina. Djeluju vrlo brzo i kratko pa je rizik od razvoja hipoglikemije i povećanja tjelesne mase nešto manji nego kod sulfonilurea. U meglitinide spadaju repaglinid i nateglinid. Repaglinid je derivat benzojeve kiseline, a nateglinid aminokiseline fenilalanina (slika 6.) (1, 6).

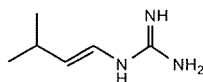


**Slika 6.** Nateglinid i repaglinid

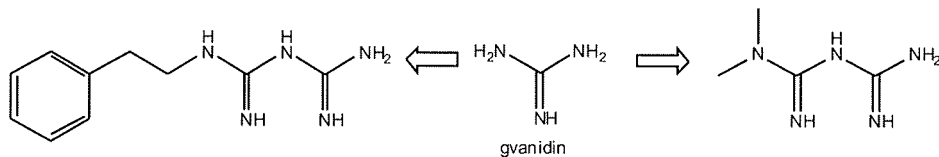
## Bigvanidi

Bigvanidi su se razvili iz galegina, aktivnog sastojka biljke ždraljevina (*Galega officinalis*), koja se upotrebljavala kao antidijabetik u narodnoj medicini (slika 7.) (8). Galegin ima gvanidinsku strukturu pa su sintetizirani i farmakološki ispitani mnogobrojni derivati gvanidina. Gvanidin (slika 8.) snižava koncentraciju glukoze u krvi životinja, ali zbog toksičnosti nije prošao klinička ispitivanja. Pedesetih godina prošlog stoljeća u terapiju je uveden fenformin (slika 8.) koji je bio u upotrebi do 1977. kada je povučen zbog fatalne nuspojave, laktacidoze (1). Godine 1959. registriran je metformin (slika 8.) koji je u svim smjernicama liječenja dijabetesa tipa 2 lijek prvog izbora (3). Jedan je od dva oralna antidijabetika koji se nalaze na listi esencijalnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (drugi je glibenklamid). Ujedno je i najviše upotrebljavani oralni antidijabetik, s više od 48 milijuna propisanih recepata u 2010. godini u SAD-u. (9).

Kontraindiciran je u pacijenata s visokim stupnjem oštećenja bubrega zbog opasnosti od pojave laktacidoze (6). Metformin smanjuje perifernu inzulinsku rezistenciju što dovodi do povećane osjetljivosti na inzulin i povećanog unosa glukoze u tkiva, a ispoljava glukoregulatorni učinak samo u prisutnosti endogenog inzulina. Osim toga metformin suprimira glukoneogenezu u jetri. Ima i blagi antilipidni učinak (snižava koncentraciju masnih kiselina) te smanjuje apetit, a time i tjelesnu masu. Ne uzrokuje hipoglikemiju jer snižuje samo povišenu koncentraciju glukoze, a ne stimulira izlučivanje inzulina. Zbog svojih povoljnih učinaka smatra se prvim izborom u liječenju pretilih bolesnika. Može se koristiti sam ili u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima (1, 3, 6).



Slika 7. Galegin



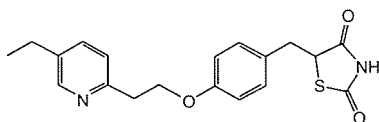
gvanidin

Slika 8. Fenformin i metformin, derivati gvanidina

## Tiazolidindioni (glitazoni)

Tiazolidindioni su po djelovanju slični metforminu. Povećavaju biološki odgovor tkiva na inzulin tako što povećavaju osjetljivost tkiva na inzulin (mišića, jetre i adipoznog tkiva). Smanjuju stvaranje glukoze u jetri i povećavaju unos glukoze u mišiće, što rezultira smanjenjem koncentracije glukoze u krvi. Prvi predstavnici iz ove

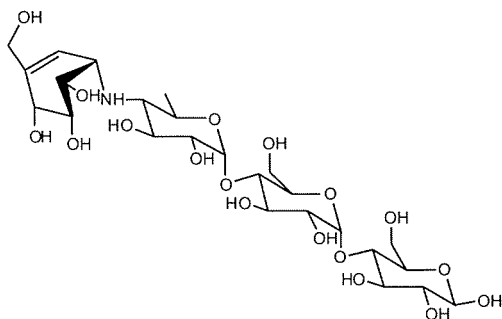
skupine lijekova bili su ciglitazon, troglitazon i roziglitazon, ali su povučeni s tržišta zbog hepato- i kardiotoksičnosti. Pioglitazon je jedini lijek iz ove skupine koji se zadržao u suvremenoj terapiji (slika 9.). Agonist je receptora za aktivator priličnice peroksisoma  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). PPAR- $\gamma$  je nuklearni receptor koji se nalazi pretežno u adipoznom tkivu i ima važnu ulogu u lipidnoj homeostazi i adipogenezi (1, 2, 6).



Slika 9. Pioglitazon

### Inhibitori $\alpha$ -glukozidaza

Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza inhibiraju enzime koji u crijevima cijepaju složene ugljikohidrate (npr. škrob) u monosaharide. Ako su ti enzimi inhibirani, razgradnja i apsorpcija ugljikohidrata je usporena, a postprandijalna koncentracija glukoze snižena. Smatra se da je upravo postprandijalni porast glukoze u krvi odgovoran za oštećenja i degenerativne komplikacije dijabetesa. Lijekovi iz ove skupine ne mogu uzrokovati hipoglikemiju jer ne potiču izlučivanje inzulina. Njihovo djelovanje se može usporediti s djelovanjem inzulina dugog djelovanja (bazalna terapija) kod oboljelih od dijabetesa tipa 1. U Hrvatskoj je registriran jedan lijek iz ove skupine, akarboza (slika 10.), dok drugi lijek miglitol još nije registriran (1, 6).



Slika 10. Akarboza

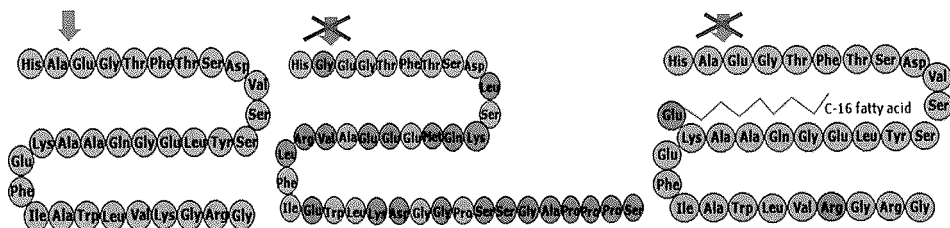
### Lijekovi koji djeluju na inkretine (GLP-1 agonisti i DPP-4 inhibitori)

Inkretini su probavni hormoni koji se luče iz L-stanica gastrointestinalnog trakta (duodenum, jejunum, ileum i kolon) kao odgovor na hranu. U tu skupinu spadaju glukagonu sličan peptid (GLP-1) i o glukozu ovisan inzulinotropni polipeptid (GIP). Oni su odgovorni za inkretinski efekt, tj. jači inzulinski odgovor na glukozu unesenu hranom. Izlučivanje GLP-1 iz L-stanica prati izlučivanje inzulina iz gušterače. No,

terapijska primjena inkretina je ograničena zbog njihove brze razgradnje enzimom dipeptidil peptidazom 4 (DPP-4) koji ih inaktivira odcjepljenjem dviju aminokiselina ( $t_{1/2}$  GLP-1 je 1–2 minute). Poticaj za razvoj ovih lijekova bilo je otkriće da nakon konzumacije hrane bolesnici s dijabetesom tipa 2 imaju sniženu koncentraciju inkretina, dok je kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 izlučivanje GLP-1 i GIP-a očuvano. Nadalje, uočeno je da kod zdravih osoba nakon unosa glukoze peroralno dolazi do značajnog lučenja inzulina, dok kod intravenskog unosa glukoze takvog odgovora nema. GLP-1 potiče izlučivanje inzulina samo u uvjetima hiperglikemije, do postizanja normalne koncentracije glukoze, čime se izbjegava hipoglikemijski učinak. Zbog toga primjena GLP-1 agonista (mimetici inkretina) koji imitiraju djelovanje endogenih inkretina te inhibitora enzima DPP-4, koji produljuju djelovanje endogenih inkretina pridonosi boljoj regulaciji glikemije u osoba s tipom 2 šećerne bolesti (1).

### GLP-1 agonisti

Razvoj GLP-1 agonista započeo je proučavanjem guštera (*Heloderma suspectum*). Ta pustinska životinja hrani se samo nekoliko puta godišnje – inkretini iz njegove sline samo tada aktiviraju endokrinu funkciju gušterače. GLP-1 agonisti, s glavnim predstavnikom eksenatidom (slika 11.), oponašaju djelovanje endogenih inkretina, ali se ne razgrađuju enzimom DPP-4 zbog čega imaju dulje djelovanje. Neposredni učinci tih lijekova su pojačano lučenje inzulina, smanjeno lučenje glukagona (postprandijalno) i usporeno pražnjenje želuca, a odgođeni učinci su smanjenje tjelesne mase te povećanje broja i funkcije  $\beta$ -stanica gušterače. Eksenatid je egzogeni peptid koji se razlikuje od GLP-1 pa može izazvati imunološku reakciju. Drugi predstavnik GLP-1 agonista, liraglutid, djeluje dulje od eksenatida (slika 11.). Produljeni učinak postignut je modifikacijom peptidne strukture: na aminokiselinu lizin povezana je palmitinska kiselina. Zbog ove preinake liraglutid se jače veže za albumine plazme te nastaje depo iz kojeg se lijek polagano oslobađa (1, 9). Zbog peptidne strukture GLP-1 agonisti primjenjuju se parenteralno (*s.c.*), iako su u znanstvenoj literaturi svrstani u skupinu oralnih antidijabetika (tako se razlikuju od inzulina i inzulinskih pripravaka). Dobivaju se rekombinantnom DNA tehnologijom iz plijesni. U Hrvatskoj je registriran i treći lijek iz ove skupine liksisenatid (10, 11). Liksisenatid je peptidomimetik

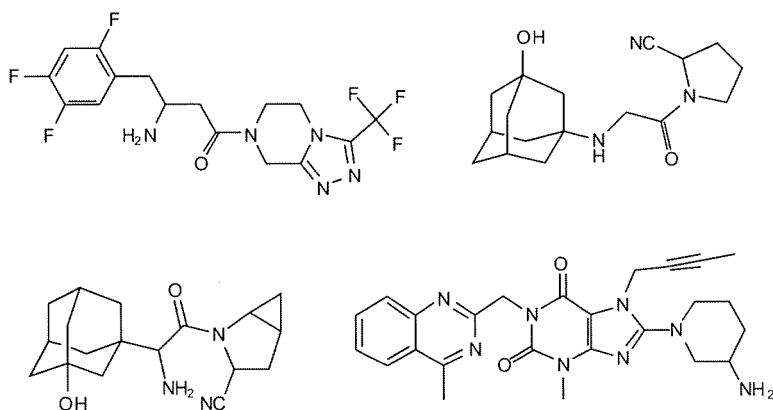


Slika 11. Endogeni GLP-1 ( $t_{1/2}$  = 1–2 min.), eksenatid ( $t_{1/2}$  = 2,4 h) i liraglutid ( $t_{1/2}$  = 13 h)  
Crvenom strelicom je označeno mjesto cijepanja djelovanjem DPP-4

eksenatida u kojem je izostavljena aminokiselina prolin na poziciji 38, a peptidni lanac produljen za 6 molekula lizina. Ovom preinakom dobiven je lijek produljenog djelovanja koji se primjenjuje samo jednom dnevno.

### Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (gliptini)

Dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) je enzim koji cijepa GLP-1 i GIP te ih na taj način inaktivira. Inhibitori DPP-4 dovode do povišenih razina endogenog GLP-1 što pojačava inzulinski odgovor na povišenu koncentraciju glukoze unesene hranom. Ne utječu na koncentraciju glukoze u krvi kod zdravih ljudi (6, 10, 11). U Hrvatskoj su registrirana četiri lijeka iz ove skupine: sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin i linagliptin. Koriste se kao dodatna terapija uz metformin ili kao monoterapija kod nepodnošenja ili kontraindikacija za metformin. Vildagliptin i saksagliptin sadrže u strukturi cijano skupinu kojom se kovalentno vežu na aktivno mjesto enzima čime ga ireverzibilno inhibiraju (slika 12.). Linagliptin je najnoviji inhibitor DPP-4 ksantinske strukture.

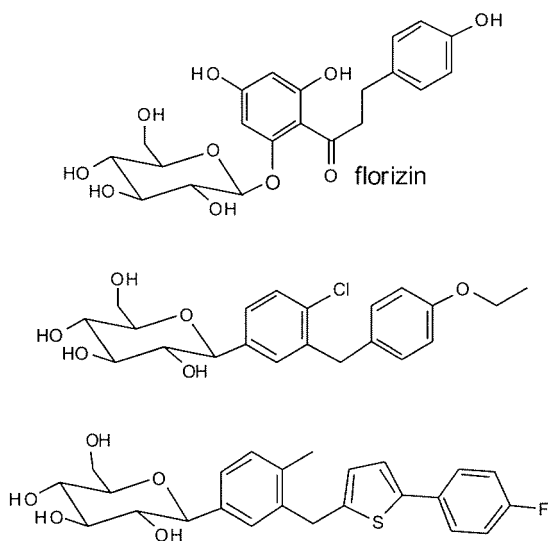


**Slika 12.** Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin i linagliptin

### Inhibitori Na-glukoza transportnog proteina 2 (SGLT2)

Najnovija skupina oralnih antidiijabetika uključuje bubrege u liječenje hiperglikemije. Do sada opisane skupine utječu na organe ključne za metabolizam glukoze: jetru, gušteraču, skeletne mišiće i adipozno tkivo. Poznato je da je za reapsorpciju glukoze odgovoran Na-glukoza suprijenosni protein (*sodium-glucose co-transporter*, SGLT) koji je nađen u dvije izoforme. SGLT2 se nalazi samo u bubrezima gdje je odgovoran za reapsorpciju glukoze (oko 90 % glukoze vraća u krvotok) dok se SGLT1 nalazi u srcu i tankom crijevu. Uloga ovog transportera u srcu nije do kraja istražena dok u crijevima omogućava apsorpciju glukoze u krvotok. Inhibitori SGLT2 mogu potaknuti izlučivanje velikih količina glukoze urinom neovisno o inzulinu, bez utjecaja na tjelesnu masu. Pogodni su za bolesnike u kojih glikemija nije dobro regulirana drugim lijekovima, uključujući inzulin. Inhibitori SGLT2 razvili su se iz florizina

(slika 13.), glikozida kore jabuke, koji je izoliran još u 19. stoljeću, ali je tek osamdesetih godina prošlog stoljeća ustanovljeno da uzrokuje glukozuriju. Inhibira SGLT1 i SGLT2 proteine pa se zbog neselektivnosti, slabe apsorpcije i hidrolize na aglikon i šećernu komponentu ne koristi kao lijek. Lijekovi koji su se razvili iz florizina, dapagliflozin, kanagliflozin i empagliflozin (slika 13.) su C-glukuronidi pa se ne razgrađuju u GIT-u, a tom modifikacijom je postignuta i selektivnost prema SGLT2 receptorima (6, 12, 13). Ovi lijekovi povećavaju rizik od ketoacidoze i ozbiljnih infekcija urinarnog trakta pa je uz njihovu primjenu potreban oprez.



**Slika 13.** Florizin, dapagliflozin i kanagliflozin

## SAŽETAK

U ovom radu dan je pregled lijekova koji se koriste u liječenju šećerne bolesti (dijabetes melitus). Antidijabetički lijekovi usmjereni su na hiperglikemiju i sprječavanje morbiditeta povezanih s mikrovaskularnim i makrovaskularnim dijabetičkim komplikacijama. Pravodobna dijagnoza i održavanje euglikemije (normalne koncentracije glukoze u krvi) temeljnim nefarmakološkim mjerama (edukacija oboljelih, tjelovježba, pravilna prehrana) uz odgovarajuću terapiju antidijabetičkim lijekovima smanjuju rizik od pojave dijabetičkih komplikacija. Uobičajena je podjela antidijabetika na dvije skupine: u prvu skupinu spadaju inzulin i analozi inzulina, a u drugu oralni antidijabetici.

# Antidiabetics

I. Perković, B. Zorc

## Abstract

This paper gives an overview of the medicines used in the treatment of diabetes mellitus. The primary goal of antidiabetics is the control of hyperglycemia and prevention of microvascular and macrovascular diabetic complications. Early diagnosis and immediate treatment of diabetes mellitus are of crucial importance. It ensures maintenance of normal blood glucose levels which diminishes the risk of diabetic complications. Antidiabetics are divided into two main groups; insulin and its analogues and oral antidiabetics.

### Literatura – References

1. Lemke TL, Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7. ed. Baltimore: Wolters Kluwer, Lippincot Williams & Wilkins, 2013, 855–876.
2. [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/05/Ljetopis\\_2013\\_.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/05/Ljetopis_2013_.pdf), datum pristupa: 1.12.2015.
3. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix. 2009; 80/81:90–98.
4. Beale JM, Block JH. Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. 12. ed. Baltimore: Wolters Kluwer, Lippincot Williams & Wilkins, 2011, 666–694.
5. <http://diabetesmanager.pbworks.com/w/page/17680318/The%20Management%20of%20Type%201%20Diabetes%20>, datum pristupa 27.11.2015.
6. Francetić I. Farmakoterapijski priručnik. 7. ed. Zagreb: Medicinska naklada, 2015, 114–127.
7. Patrick GL. An introduction to medicinal chemistry. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2013, 203–204.
8. <http://www.naturespot.org.uk/species/goats-rue>, datum pristupa: 1.12.2015.
9. <https://en.wikipedia.org/wiki/Metformin>, datum pristupa: 29.1.2016.
10. Lotfy M, Singh J, Kalász H, Tekes K, Adeghate E. Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. The Open Med. Chem. J. 2011;5 (Supple 2-M4):82–92.
11. Lorenzati B, Zucco C, Miglietta S, Lamberti F, Bruno G. Oral Hypoglycemic Drugs: Pathophysiological Basis of Their Mechanism of Action. Pharmaceuticals. 2010;3:3005–3020.
12. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. Nat. Rev. Drug Discov. 2010;9:551–559.
13. Cai W, Jiang L, Xie Y, Liu Y, Liu W, Zhao G. Design of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: A History Driven by Biology to Chemistry. Med. Chem. 2015;11:317–328.

*Primljeno 14. prosinca 2015.*